

# Eksekutive funksjoner ved bipolar lidelse type I og II

*En studie av domenespesifisitet og grad av svekkelse*

Erlend Eikenæs



Hovedoppgave ved Psykologisk Institutt

UNIVERSITETET I OSLO

Oktober 2010



# SAMMENDRAG

**Forfatter:** Erlend Eikenæs

**Veileder:** Kjetil Sundet

**Tittel:** Eksekutive funksjoner ved bipolar lidelse type I og II. En studie av domenespesifisitet og grad av svekkelse.

**Bakgrunn:** I den fjerde utgaven av Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) skilles bipolar lidelse type I (BP I) og bipolar lidelse type II (BP II) fra hverandre ut fra karakter og varighet av symptomer. Kategoriene blir oppfattet som klinisk meningsfulle, men det er hevdet at biologiske, kognitive, affektive og genetiske markører er nødvendige for å gi en bredere forståelse av de to diagnosene. I denne forbindelse har forskere blant annet sett på eksekutiv funksjon. Studier som har sammenliknet den eksekutive fungeringen hos de to undergruppene viser motstridende funn. Formålet med denne studien var å undersøke om bipolargruppene hadde ulik grad av eksekutiv dysfunksjon målt ved et utvalg tester. Videre om en eventuell svekkelse kunne knyttes til bestemte eksekutive domener for noen av gruppene. For å velge ut domener for videre analyse ble komponentstrukturen i testprestasjonene til det samlede utvalget undersøkt.

**Metode:** 38 pasienter med BP I, 20 pasienter med BP II og 22 friske kontroller gjennomførte et utvalg eksekutive tester.

**Resultater:** I forhold til kontrollgruppen viste BP I-gruppen svekkede prestasjoner på flere tester enn BP II-gruppen. BP I-gruppen presterte i tillegg signifikant dårligere enn BP II-gruppen på målet kategoriskift (antall skift) fra Verbal Flyt-oppgaven. BP I-gruppen skilte seg signifikant fra kontrollgruppen med hensyn til domenet oppdatering/monitorering. Det var ingen signifikante gruppeforskjeller innen domeneene konseptuell fleksibilitet, oppmerksomhets-/oppgaveskift eller inhibering. I motsetning til tidligere antakelser synes konseptuell fleksibilitet og oppmerksomhets-/oppgaveskift å representere ulike domener.

**Konklusjon:** Resultatene tyder på at pasienter med BP I har større grad av eksekutiv svikt enn pasienter med BP II. Svekkelsen hos BP I-pasienter synes særlig å være knyttet opp til domenet oppdatering/monitorering. Oppsummert tyder funnene på at bipolargruppene er differensierbare med hensyn til eksekutiv fungering. Resultatene støtter ut fra dette et syn på at mønstre for eksekutiv dysfunksjon kan gi et hensiktsmessig kategorialt supplement til dagens konseptualisering av de to diagnosene.

# INNHold

<b>1. INNLEDNING</b>	<b>1</b>
1.1 Bipolar lidelse	1
1.2 Eksekutive funksjoner	2
1.2.1 Eksekutive domener	3
1.2.2 Miyake et al. sin trefaktormodell	4
1.2.3 Testing av eksekutive domener	5
1.3 Bipolar lidelse og eksekutive funksjoner	7
1.3.1 Tilstands- og trekkrelatert svekkelse	7
1.3.2 Eksekutiv svekkelse og kliniske variabler	8
1.3.3 Domenespesifikk versus generell svekkelse	9
1.4 Studier av BP I- og BP II-grupper	10
1.4.1 Oppmerksomhets-/oppgaveskift	11
1.4.2 Oppdatering/monitorering	11
1.4.3 Inhibering	11
1.5 Problemstillinger og hypotester	12
<b>2. METODE</b>	<b>14</b>
2.1 Forsøkspersoner	14
2.2 Kliniske mål	16
2.3 Nevrokognitive tester	16
2.3.1 The Delis-Kapland Executive Function System	16
2.3.2 Wisconsin Card Sorting Test	18
2.4 Statistiske analyser	19
<b>3. RESULTATER</b>	<b>20</b>
3.1 Komponentanalyse	20
3.2 Eksekutive tester	22
3.3 Sammenlikning av gruppene innen komponenter/domener	24

<b>4. DISKUSJON .....</b>	<b>25</b>
4.1 Hvilke domener måles av oppgavene?.....	25
4.1.1 WCST og Sorting Test.....	25
4.1.2 TMT.....	26
4.1.3 Oppsummering.....	27
4.2 Har BP I- og BP II-gruppen ulik grad av eksekutiv svekkelse? .....	27
4.3 Er svekkelsene hos BP I- og BP II-gruppen knyttet til bestemte domener? .....	28
4.3.1 Konseptuell fleksibilitet.....	28
4.3.2 Oppmerksomhets-/oppgaveskift .....	29
4.3.3 Oppdatering/monitorering .....	29
4.3.4 Inhibering.....	29
4.3.5 Variansanalyse med domenevariablene.....	29
4.4 Hensynet til kliniske og demografiske variabler .....	30
4.5 Begrensninger ved studien.....	31
4.6 Oppsummering og implikasjoner.....	32
<b>REFERANSELISTE .....</b>	<b>33</b>

# 1. INNLEDNING

## 1.1 Bipolar lidelse

Bipolar lidelse regnes som en nevropsykiatrisk lidelse med hjernebiologiske korrelater (Strakowski et al., 1999). Lidelsen kjennetegnes av et tilstandsbilde der vanlige emosjoner blir intenst og ofte upredikerbart forsterket (Gearon & Bellack, 2000). Mennesker med bipolar lidelse opplever vekslende maniske og depressive episoder av varierende alvorlighetsgrad. Episodene avløses av lengre eller kortere symptomfrie, også kalt eutyme, perioder (Judd et al., 2005).

Lidelsen representerer en langvarig og alvorlig tilstand som påfører både den rammede og pårørende store påkjenninger (Pini et al., 2005). Den er assosiert med lav sosioøkonomisk status (Strakowski et al., 1998), uførhet (Judd & Akiskal, 2003) og problemer med rettsapparatet (Morgan, Mitchell, & Jablensky, 2005). Mennesker med bipolar lidelse har økt risiko for å gjennomføre selvmordsforsøk (Dalton, Cate-Carter, Mundo, Parikh, & Kennedy, 2003) og forhøyet selvmordsrisiko (Angst, 1998). Bipolar lidelse er også forbundet med en høy prevalens av stoff- og alkoholmisbruk (Cassidy, Ahearn, & Carroll, 2001) og andre komorbide tilstander (McElroy et al., 2001). På tross av disse dystre spådommene har mange personer med bipolar lidelse markert seg i kultur- og samfunnsliv. I populærkulturen blir bipolar lidelse ofte forbundet med kreativitet og stor kapasitet. Mennesker som Sir Winston Churchill og vår egen Jens Bjørneboe benyttes som eksempler på dette. Livstidsprevalensen for lidelser innen det bipolare spekteret er funnet til å ligge på rundt 6 % (Pini et al., 2005).

I DSM-IV deles bipolare lidelser inn i to hovedtyper; BP I og BP II. Ut fra DSM-IV gis BP I ved tilstedeværelsen av minst en manisk episode eller minst en episode sammensatt av mani og depresjon. Maniske episoder kjennetegnes av forhøyet eller irritabelt stemningsleie med minimum en ukes varighet. Episodene kan innebære symptomer som nedsatt søvnbehov, talepress, følelse av grandiositet og risikoatferd. Mani kan medføre psykotiske symptomer og funksjonsnedsettelse av et slikt omfang at sykehusinnleggelse er nødvendig (American Psychiatric Association, 2000).

Diagnosen BP II gis ved tilstedeværelse av minst en depressiv og minst en hypoman episode. Hypomane episoder innebærer de samme symptomene som ved mani, men i mindre uttalt grad og med lavere krav til varighet. For å kvalifisere til en hypoman episode trenger

symptomene kun å være tilstede i fire dager (American Psychiatric Association, 2000). Episodene medfører ikke alltid noen vesentlig funksjonsnedsettelse for pasienten (Himmelhoch, 1998) og ofte anses det nedsatte søvnbehovet og den økte energien som noe positivt for de som rammes (Angst et al., 2003). Økning i rusmisbruk og annen negativ atferd er imidlertid også en del av det kliniske bildet (Angst, 1998).

Selv om BP II anerkjennes som en separat diagnostisk kategori i DSM-IV, deles BP I og BP II hovedsaklig inn på dimensjonal basis ut fra alvorlighetsgrad og varighet av symptomer i perioder med forhøyet stemningsleie (American Psychiatric Association, 2000). På bakgrunn av dette har det blitt hevdet at BP II best kan ses som en mildere versjon av BP I og at diagnosene kan plasseres langs et felles kontinuum (Vieta & Suppes, 2008). BP II er imidlertid forbundet med flere depressive episoder (Mantere et al., 1998) og flere episoder totalt (Vieta, Gasto, Otero, Nieto, & Vellejo, 1997). Dette indikerer at BP II innebærer en distinkt klinisk profil. Forskere har også begynt å se på nevrobiologiske forskjeller mellom BP I og BP II. Familiestudier har funnet at slektninger av pasienter med BP II har større sannsynlighet for å lide av enten BP II eller unipolar depresjon enn av BP I (Heun & Maier, 1993). Dette kan tyde på at BP II også har en distinkt genetisk profil.

En endofenotyp er en indikator på medierende biologiske prosesser mellom genotype og fenotype (diagnose) (Glahn, Burdick, & Bearden, 2008). Eksekutive funksjoner har blitt foreslått som endofenotyper ved bipolare lidelser (Savitz, Solms, & Ramesar, 2005). Det at også førstegrads slektninger av personer med bipolar lidelse viser reduserte prestasjoner på eksekutive tester utgjør noe av bakgrunnen for et slikt syn (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2008). Vieta og Phillips (2007) har argumentert for at nevropsykologiske markører, blant annet mål av eksekutivfunksjoner, bør supplere dagens klassifisering av BP I og BP II. Dette vil i følge forfatterne kunne bidra til en bedre konseptualisering og behandling av de to diagnosene. Eksekutive endofenotyper kan også bidra til å kartlegge det genetiske grunnlaget for de to lidelsene (Glahn et al., 2008).

## **1.2 Eksekutive funksjoner**

Eksekutive funksjoner er et sett av komplekse prosesser som defineres på mange ulike måter (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Man antar at disse funksjonene er involvert i å igangsette og kontrollere andre kognitive prosesser som oppmerksomhet, læring og hukommelse (Clark,



Phil, & Goodwin, 2008). Det er en vanlig oppfatning at de eksekutive funksjonene er nært knyttet til målrettet atferd (Strauss et al., 2006). Norman og Shallice (2000) beskriver en rekke situasjoner som etter deres mening gjør krav på en eksekutiv kontrollmekanisme: (1) situasjoner som krever planlegging eller beslutningstaking, (2) situasjoner som krever feilsøking eller problemløsning, (3) situasjoner der responsene ikke er godt innlærte eller som krever en helt ny respons, (4) situasjoner som er farlige eller teknisk vanskelige, og (5) situasjoner som krever at personen overstyrer en vellært (habituell) respons til fordel for en ny respons.

Hjerneanatomisk har de eksekutive funksjonene tradisjonelt blitt knyttet til frontallappene, men senere forskning tyder på at også andre hjerneområder er involvert. Det er blant annet funnet at subkortikale områder medvirker til ulike eksekutive prosesser (Heyder, Suchan, & Daum, 2004), at eksekutiv svikt kan oppstå som en følge av lesjoner på frontallappenes nervebaner til andre hjerneområder (Royall et al., 2002) og at pasienter med subkortikale lesjoner viser svekkelse på eksekutive tester (Kramer, Reed, Mungas, Weiner, & Chui, 2002). I overensstemmelse med slike funn foreslo Baddeley og Wilson (1988) konseptet ”dyseksekutivt syndrom” med den hensikt å muliggjøre en diskusjon omkring eksekutive funksjoner som var løsrevet fra en diskusjon om anatomisk lokasjon. I forlengelsen av dette anbefaler Strauss et al. (2006) at det ikke bør settes anatomiske merkelapper på eksekutive tester.

### **1.2.1 Eksekutive domener**

Teoretikere har diskutert hvorvidt eksekutive funksjoner best kan ses som enhetlige, differensierbare, eller uavhengige (Miyake, Emerson, & Friedman, 2000a). Enkelte hevder at et enhetlig og et komplementært syn på eksekutive funksjoner utfyller hverandre snarere enn de står i motsetning til hverandre (Duncan et al., 1997). Klinisk bruk av eksekutive tester har understøttet et syn på at eksekutiv fungering er sammensatt av flere komponenter. Eksempelvis kan pasient X gjøre det dårlig på oppgave A, men skåre normalt på oppgave B. Pasient Y kan derimot gjøre det dårlig på oppgave B, men skåre normalt på oppgave A (Miyake et al., 2000a). Dette forstås som at pasient X og Y har ulike former for eksekutiv svikt som i ulik grad fanges opp av testene A og B. Ut fra et syn på at eksekutive funksjoner best kan forstås som sammensatte, blir den neste oppgaven å finne ut hvilke funksjoner det er snakk om. Nøyaktig hvilke prosesser som faller inn under det eksekutive domenet er en pågående debatt innen nevropsykologi, og en lang rekke funksjoner er blitt foreslått (Clark et al., 2008). Lezak,

Howieson og Loring (2004) hevder at de eksekutive funksjonene utgjøres av fire domener: (1) viljestyring, (2) planlegging, (3) målrettet handling og (4) effektiv ytelse. En annen inndeling fremsettes av Miyake og hans medarbeidere. Disse foreslår at eksekutive funksjoner best kan deles inn i tre domener: (1) oppmerksomhets-/oppgaveskift, (2) oppdatering/monitorering og (3) inhibering (Miyake et al., 2000b). Inndelingen til Miyake et al. har blitt populær og danner grunnlaget for flere nyere studier av eksekutive funksjoner. Teorien har også tidligere blitt benyttet i en studie av eksekutiv funksjon hos bipolare (Thompson et al., 2009). Miyake et al. sin trefaktormodell utgjør det teoretiske utgangspunktet for den foreliggende studien.

### **1.2.2 Miyake et al. sin trefaktormodell**

Trefaktormodellen til Miyake et al. representerer et syn på at eksekutiv fungering kan deles inn i tre relaterte, men differensierbare, funksjoner. I originalstudien fant de at oppdatering/monitorering var den faktoren som hadde høyest korrelasjon med de to andre. Aller høyest var korrelasjonen mellom oppdatering/monitorering og inhibering (.63). Inhibering og oppmerksomhets-/oppgaveskift korrelerte lavest (.42) (Miyake et al., 2000b).

#### ***Oppmerksomhets-/oppgaveskift***

Det første domenet i Miyake et al. (2000b) sin inndeling er oppmerksomhets-/oppgaveskift. I følge forfatterne er dette domenet knyttet til det å skifte mellom ulike oppgaver, operasjoner eller mentale fokus. Funksjonen er helt nødvendig for å gjennomføre komplekse handlinger der man må skifte mellom ulike delmål på en koordinert måte (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2002). Disse skiftene skiller seg fra skiftet av visuell oppmerksomhet. Selv om prosessene interagerer, medieres de av differensierbare nevralt nettverk. Mens visuell oppmerksomhet primært reguleres av parietalområdene, reguleres de eksekutive skiftene primært av frontalområdene (Posner & Raichle, 1994). Miyake et al. (2000b) fremhever at oppmerksomhets-/oppgaveskift ikke bare reflekterer evnen til å engasjere seg i og løsrive seg fra oppgaver per se, men også evnen til å gjøre dette på tross av interferens fra tidligere oppgaver.

Vanskeligheter knyttet til oppmerksomhets-/oppgaveskift kan blant annet vises gjennom perseverative responser; repetisjoner av tidligere responser selv om disse ikke lenger er relevante. Dette måles blant annet i Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Kongs, Thompson, Iverson, & Heaton, 2000). Redusert evne til oppmerksomhets-/oppgaveskift kan også resultere i

vanskeligheter med å danne nye konsepter. Dette er et av målene i Sorting Test fra testbatteriet Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) (Delis, Kaplan, & Kramer, 2005).

### ***Oppdatering/monitorering***

Det andre domenet er nært knyttet til arbeidsminnet. Ifølge Miyake et al. (2000b) involverer oppdatering/monitorering-domenet monitorering og koding av informasjon som er relevant for en gitt oppgave. Sluttproduktet av denne prosessen er en revidering av arbeidsminnet slik at foreldet informasjon erstattes av ny og relevant informasjon. Det er videre foreslått at oppdateringen understøttes av en temporal merking av informasjonen slik at den kan relateres til tidspunktet for kodingen (Jonides & Smith, 1997). Oppdatering/monitorering innebærer således en aktiv manipulasjon, i motsetning til en passiv lagring, av relevant informasjon i arbeidsminnet (Miyake et al., 2000b).

### ***Inhibering***

Det tredje domenet er knyttet til frivillig å kunne overstyre dominante eller automatiserte prosesser. Miyake et al. presiserer at det her er snakk om en *frivillig* inhibering. Denne formen for inhibering skiller seg således fra reaktiv inhibering som blant annet forekommer ved negativ priming. Et eksempel på en oppgave som takserer evnen til inhibering er Stroop-proseduren (Miyake et al., 2000b). Testdeltakeren må i denne oppgaven overstyre den dominante responsen som er å lese det fargenavnet som står skrevet, til fordel for å si navnet på fargen som bokstavene er trykket i (Stroop, 1935).

### **1.2.3 Testing av eksekutive domener**

Det finnes en rekke ulike tester som er ment å måle eksekutive funksjoner. Rabin, Barr, og Burton (2005) fant at WCST var den mest brukte testen blant 747 kliniske nevropsykologer fra USA og Canada.

Ut fra et syn på at eksekutiv funksjon er sammensatte av differensierbare domener vil bruken av en enkelt test som mål på eksekutiv fungering være utilstrekkelig. I følge Strauss et al. (2006) vil det ofte være nødvendig å bruke multiple mål for å kartlegge funksjonene i hele sin bredde, og det bør reflekteres over hvilken funksjon man ønsker å måle med en gitt test. Per i dag

foreligger det imidlertid ingen klar enighet omkring hvilke tester som skal brukes for å måle ulike eksekutive domener.

Denne utfordringen kan i stor grad relateres til problemer med testenenes begrepsvaliditet. Ofte er de eksekutive prosessene som testene er ment å måle mangelfullt spesifisert (Miyake et al., 2000a) og i liten grad blitt gjenstand for uavhengig forskning (Strauss et al., 2006). En annen utfordring knyttet til begrepsvaliditet er testenenes manglende oppgaverenhet. En vellykket utførelse av en eksekutiv oppgave vil alltid være avhengig av at mer basale ferdigheter er intakte. Det som umiddelbart ser ut som en eksekutiv svekkelse kan derfor skyldes en svekkelse i mer grunnleggende operasjoner (Lezak et al., 2004). En vellykket prestasjon på WCST vil for eksempel stille krav til adekvat visuell prosessering, grunnleggende tallforståelse, evne til å forstå regler, evne til å nyttiggjøre seg av feedback, arbeidsminne, evne til å skifte oppmerksomhet og adekvat motivasjonsnivå. Det kan ut fra dette være vanskelig å bedømme hvorvidt en dårlig prestasjon på oppgaven skyldes svekket eksekutiv fungering eller svikt i andre, ikke-eksekutive, prosesser (Strauss et al., 2006).

En metode som kan bidra til å oppklare hva en test faktisk måler er å undersøke komponentstrukturen til testen. Testbatteriet D-KEFS er en samling av noen av de mest brukte eksekutive testene. Latzman og Markon (2009) benyttet komponentanalyse på D-KEFS-batteriet for å bidra til en bedret konseptualisering av hva de ulike testene i batteriet målte. De tok utgangspunkt i normutvalget i utgiverens tekniske manual, samt et utvalg bestående av ungdommer i alderen 11-16 år. Studien konkluderte med at komponentene konseptuell fleksibilitet, monitorering og inhibisjon var de som best reflekterte data. Ifølge forfatterne samsvarer denne inndelingen i stor grad med Miyake et al. sin trefaktormodell for eksekutive domener. Tabell 1 viser hvordan seks utvalgte tester ifølge artiklene til Latzman og Markon og Miyake et al. kan benyttes som mål av ulike domener.

Tabell 1. Oversikt over domener og tester

<b>Domene</b>	<b>Test</b>	<b>Referanse</b>
Oppmerksomhets- /oppgaveskift	WCST	Miyake et al. (2000b)
(Konseptuell fleksibilitet)	Sorting Test (D-KEFS)	Latzman og Markon (2009)
Oppdatering/monitorering	Letter memory task	Miyake et al. (2000b)
(Monitorering)	Verbal Flyt (D-KEFS)	Latzman og Markon (2009)
Inhibering	Stroop	Miyake et al. (2000b)
(Inhibering)	Color-Word Test (D-KEFS)	Latzman og Markon (2009)

## 1.3 Bipolar lidelse og eksekutive funksjoner

Flere metaanalyser har funnet evidens for svekkede eksekutive funksjoner ved bipolar lidelse (Thompson et al., 2005; Robinson et al., 2006; Kurtz & Gerraty, 2009). Eksekutiv dysfunksjon er også funnet å kunne predikere funksjonelle utfall hos pasienter med denne lidelsen (Gruber, Rosso, & Yurgelun-Todd, 2008). En beskrivelse av den eksekutive profilen ved bipolar lidelse berøres av flere temaer. Clark et al. (2008) diskuterer tre av disse: (1) tilstands- og trekkrelatert svekkelse, (2) eksekutiv svekkelse og kliniske variabler og (3) domenespesifikk versus generell svekkelse.

### 1.3.1 Tilstands- og trekkrelatert svekkelse

En tilstandsavhengig svekkelse vil være mest fremtredende i perioder med mani og/eller depresjon. Disse svekkelsene vil bedres eller forsvinne ved tilbakegang av affektive symptomer. Trekkrelaterte svekkelser vil derimot være tilstede uavhengig av affektive symptomer. Tilstedeværelsen av trekkrelaterte eksekutive svekkelser blir ansett som et argument for at svekkelsen har en underliggende genetisk komponent og at funksjonene således kan ses som endofenotyper ved bipolar lidelse (Glahn et al., 2008).

En rekke studier har funnet at svekkelser i eksekutive funksjoner er tilstede hos bipolare pasienter i perioder uten affektive symptomer (Ferrier & Thompson, 2002; Martineza-Aran et al., 2004; Frangou, Donaldson, Hadjulis, Landau, & Goldstein, 2005; Thompson et al., 2005). En metaanalyse av Robinson et al. (2006) beregnet effektstørrelser for ulike mål av eksekutive funksjoner hos personer med bipolar lidelse i eutym tilstand. Slike effektstørrelser regnes som små ved .20, moderate ved .50 og store ved .80 (Choen, 1992). Studien fant redusert prestasjon på kategoriflyt ( $d=1.09$ ), del B av Trail Making Test (TMT) ( $d=0.78$ ), antall perseverative responser på WCST ( $d=0.76$ ), Stroop ( $d=0.63$ ), antall oppnådde kategorier på WCST ( $d=0.62$ ) og fonemisk flyt målt ved FAS ( $d=0.34$ ). Studien tyder på at pasienter i eutym fase, avhengig av mål, viser svekkelse i eksekutive funksjoner med moderate til store effektstørrelser.

En metaanalyse av Kurz og Gerraty (2009) sammenliknet effektstørrelser på svekkelser over maniske, depressive og eutyme faser. Pasienter som ble testet i eutym fase viste svekkelse på Stroop ( $d=0.75$ ), del B av TMT ( $d=0.73$ ), perseverative responser på WCST ( $d=.61$ ), antall oppnådde kategorier på WCST ( $d=.54$ ) og fonemisk flyt målt ved FAS ( $d=0.51$ ). Pasienter målt i manisk fase viste svekkelse på perseverative responser på WCST ( $d=0.72$ ), del B av TMT ( $d=0.64$ ) og fonemisk flyt målt ved FAS ( $d=0.51$ ). Pasienter målt i depressiv fase viste svekkelse på fonemisk flyt målt ved FAS ( $d=0.93$ ) og del B av TMT ( $d=0.64$ ). Studien konkluderte med at effektstørrelsene knyttet til svekkelsene var like store hos pasienter i eutym fase som hos pasienter i manisk fase. Effektstørrelsen for de eutyme pasientene var mindre med hensyn til fonemisk flyt sammenliknet med pasienter i depressiv fase, men sammenliknbare i forhold til del B av TMT. Studien til Kurz og Gerraty peker således i retning av både tilstandsavhengige og trekkrelaterte svekkelser i eksekutive funksjoner ved bipolar lidelse. Funnene av eksekutive svekkelser i eutym fase støtter et syn på at eksekutive funksjoner kan ses som endofenotyper ved denne lidelsen (Glahn et al., 2008).

### **1.3.2 Eksekutiv svekkelse og kliniske variabler**

En annen utfordring med å kartlegge eksekutive funksjoner hos personer med bipolar lidelse er knyttet til at funksjonene antas å ha sammenheng med en lang rekke kliniske variabler (Clark et al., 2008). Van Gorp, Altshuler, Theberge, Wilkins, og Dixon (1998) fant for eksempel en negativ korrelasjon mellom eksekutiv fungering og antall tidligere maniske episoder hos personer med bipolar lidelse. Zubieta, Huguelet, O'Neil, og Giordani (2001) fant tilsvarende

sammenheng hos et utvalg BP I-pasienter. Andre kliniske variabler som er funnet å korrelere negativt med eksekutiv fungering er antall depressive episoder (Zubieta et al., 2001; Thompson et al., 2005), antall episoder totalt (El-Badri, Ashton, Moore, Marsh, & Ferrier, 2001), pågående affektive symptomer (Martinez-Aran et al., 2002) og antall sykehusinnleggelser (Zubieta et al., 2001; Thompson et al., 2005). Martinez-Aran et al. (2004) fant en sammenheng mellom debutalder og svekkelse av eksekutive funksjoner, men andre studier har ikke funnet en slik sammenheng (El-Badri et al., 2001; Zubieta et al., 2001; Thompson et al., 2005). Flere studier har funnet en sammenheng mellom psykosehistorie og eksekutiv svikt (Glahn et al., 2007; Simonsen et al., 2009; Bora et al., 2010). Pågående antipsykotisk medisinerer er også funnet å være forbundet med nedsatt eksekutiv fungering (Zubieta et al., 2001; Frangou et al., 2005). Ifølge Clark et al. (2008) må slike variabler tas hensyn til når testprestasjonene til bipolare pasienter skal vurderes. Miller og Chapman (2001) hevder på sin side at det ikke skal kontrolleres for variabler som er karakteristiske for den pasientgruppen som undersøkes. Dersom det kontrolleres for variabler som er systematisk relatert til gruppe-medlemskap vil konsekvensen kunne være at selve gruppevariabelen forstyrres. Ut fra et slikt syn kan det hevdes at enkelte av de overnevnte variablene vanskelig kan studeres som separate fenomener.

Diskusjonen rundt kliniske variabler er også relevant for sammenlikningen av BP I- og BP II-pasienter. Eksempelvis er BP I forbundet med flere sykehusinnleggelser enn BP II (Vieta et al., 1997; Mantere et al., 2008). Dersom det ved en sammenlikning av kognitive funksjoner hos BP I- og BP II-pasienter kontrolleres for antall sykehusinnleggelser, kan resultatet være at man gjør gruppene mindre representative, og at reelle gruppeforskjeller med hensyn til kognitiv fungering forsvinner.

### **1.3.3 Domenespesifikk versus generell svekkelse**

Et tredje tema knyttet til kartleggingen av eksekutiv svekkelse hos bipolare pasienter er hvorvidt svekkelsen er begrenset til ett eller flere domener. Ulike teorier argumenter for en konseptuell og fenomenologisk inndeling av eksekutive funksjoner i subkomponenter (Miyake et al., 2000b; Lezak, 2004). Det foreligger per i dag lite kunnskap om den kognitive faktorstrukturen ved bipolar lidelse. Studier tyder imidlertid på at den modulære organiseringen av kognitive funksjoner er tilsvarende i friske og kliniske utvalg (Burdick & Goldberg, 2008). Ut fra dette kan

generelle teorier om domenespesifikke eksekutive funksjoner også anvendes på utvalg av personer med bipolar lidelse.

Enkelte trekk ved studier av eksekutiv fungering hos personer med bipolar lidelse peker i retning at svekkelsene hos denne pasientgruppen er domenespesifikke. Flere enkeltstudier av pasienter i eutym tilstand har vist at forsøkspersonene er svekket i forhold til noen, men ikke alle, eksekutive oppgaver (Ferrier, Stanton, Kelly, & Scott, 1999; Martinez-Aran et al., 2004). Selv om metaanalyser viser at personer med bipolar lidelse viser svekkelser på bredt spekter av eksekutive tester, varierer effekstørrelsen på svekkelsene over ulike tester. Jevnt over var svekkelsene størst på Stroop-oppgaven og minst på oppgaver som målte fonemisk flyt (Robinson et al.; 2006; Kurz og Gerraty, 2009).

Thompson et al. (2009) tok utgangspunkt i Miyake et al. sin inndeling for å undersøke hvorvidt eksekutive svekkelser ved bipolar lidelse kan ses som domenespesifikke. For å måle de tre ulike domenene benyttet de seg av testene tallhukommelse baklengs (oppdatering/monitorering), Stroop (inhibering) og TMT B (oppmerksomhets-/oppgaveskift). Studien fant at pasientgruppen viste reduserte presentasjoner på tallhukommelse baklengs og Stroop, men ikke på TMT B. Differansene mellom prestasjonene på de ulike testene ble imidlertid ikke funnet store nok til å understøtte et domenespesifikt syn på eksekutive svekkelser hos pasienter med bipolar lidelse.

## **1.4 Studier av bipolar I- og bipolar II-grupper**

Flere studier, blant dem også noen norske, har sett på eksekutiv fungering hos rene BP I- og BP II-grupper (Varga, Magnusson, Flekkøy, Rønneberg, & Opjordsmoen, 2006; Anderson, Barder, Hellvin, Løvdahl, & Malt, 2008). Kun et fåtall studier har imidlertid sammenliknet den eksekutive fungeringen hos disse to undergruppene. De studiene som foreligger peker i ulike retninger. Konklusjonene varierer mellom at BP I medfører dårligere eksekutiv fungering enn BP II (Torrent et al., 2006; Simonsen et al., 2008; Hsiao et al., 2009), at gruppene er like svekket (Dittmann et al., 2008) og at BP II medfører dårligere eksekutiv fungering enn BP I (Harkavy-Friedman et al., 2006; Summers et al., 2006).

Resultatene er også tvetydige dersom man ser dem i lys av Miyake et al. sin trefaktormodell.



### **1.4.1 Oppmerksomhets-/oppgaveskift**

Antall perseverative responser på WCST er ifølge Miyake et al. (2000b) et mål av domenet oppmerksomhets-/oppgaveskift. I studien til Torrent et al. (2006) hadde ingen av bipolargruppene signifikant flere perseverative responser på WCST enn kontrollgruppen. Summers et al. (2006) gjorde tilsvarende funn på en modifisert versjon av WCST (MCST).

Ut fra disse studiene synes verken BP I- eller BP II-pasienter å vise svekkelser i forhold til domenet oppmerksomhets-/oppgaveskift. Disse funnene står i motsetning til studier av sammensatte grupper med bipolar lidelse. Metaanalyser har funnet at antall perseverative responser på WCST gir moderate til store effekstørrelser ved testing av slike grupper (Robinson et al., 2006; Kurz & Gerraty, 2009).

### **1.4.2 Oppdatering/monitorering**

I følge Latzman og Markon (2009) lader målet kategoriskift (antall responser) fra oppgaven Verbal flyt på komponenten monitorering. Simonsen et al. (2008) fant at bare BP I-gruppen gjorde det dårligere enn kontrollgruppen på dette målet. Denne studien kan således tyde på at BP I, men ikke BP II, er forbundet med svekkelse innen domenet oppdatering/monitorering.

### **1.4.3 Inhibering**

Det viktigste målet av dette domenet er i følge Miyake et al. (2000b) Stroop-oppgaven. Torrent et al. (2006) fant at både BP I-gruppen og BP II-gruppen gjorde det dårligere enn kontrollgruppen på inhiberingsbetingelsen av Stroop. BP I-gruppen gjorde det i tillegg dårligere enn BP II-gruppen. Summers et al. (2006) fant at BP II, men ikke BP I, medførte redusert prestasjon på inhiberingsbetingelsen. BP II-gruppen skåret også signifikant dårligere enn BP I-gruppen.

Color-Word Test i D-KEFS er en versjon av den tradisjonelle Stroop-oppgaven. I følge Letzman og Markon (2009) lader også denne oppgaven på en inhiberingskomponent. Simonsen et al. (2008) fant at begge bipolargruppene gjorde det dårligere enn kontrollgruppen på inhiberingsbetingelsen av Color-Word (D-KEFS), mens ingen av gruppene skilte seg fra kontrollgruppen på inhibering/skift-betingelsen.

I følge Delis et al. (2005) er del B av TMT analog til TMT nummer-/bokstavskiftbetingelsen i D-KEFS-batteriet. Letzman og Markon (2009) fant at denne betingelsen ladet mest på inhiberingskomponenten. Hsiao et al. (2009) fant at en BP I-gruppe viste redusert prestasjon på TMT B sammenliknet med en BP II-gruppe og en kontrollgruppe. Torrent et al. (2006) fant at ingen av gruppene skilte seg ut på TMT B. Dittmann et al. (2008) fant at bare pasienter med BP II gjorde det dårligere enn kontrollgruppen. De fant ingen forskjell mellom BP I- og BP II-gruppene. Summers et al. (2006) fant at BP II-gruppen gjorde det dårligere enn BP I-gruppen, men ikke kontrollgruppen, på denne oppgaven.

Studiene peker ut fra dette i ulike retninger med hensyn til hvorvidt inhiberingsfunksjonen er svekket hos pasienter med BP I, BP II eller hos begge gruppene.

## **1.5 Problemstillinger og hypoteser**

I DSM-IV skilles BP I og II fra hverandre ut fra karakter og varighet av symptomer (American Psychiatric Association, 2000). Mønstre for eksekutiv dysfunksjon har blitt foreslått som et kategorialt supplement til konseptualiseringen av de to diagnosene (Vieta & Phillips, 2007). Det har i tillegg blitt argumentert for at eksekutive funksjoner er endofenotyper ved bipolar lidelse (Savitz et al., 2005). En kartlegging av eksekutive forskjeller mellom BP I og II kan således bidra til å kartlegge og differensiere det genetiske grunnlaget for lidelsene. Spesifikt ble tre problemstillinger og hypoteser utforsket i den foreliggende studien:

### **1. Hvilke domener måles av de eksekutive oppgavene?**

Ved siden av å tolke resultatene med bakgrunn i utfall på enkelttester vil det være interessant å undersøke om de eksekutive utfallene er knyttet til bestemte domener. Miyake et al. (2000b) har hevdet at eksekutive funksjoner kan deles inn i de tre domenene oppdatering/monitorering, inhibering og oppmerksomhets-/oppgaveskift. Før disse domenene eventuelt benyttes i videre analyse av testprestasjonene til bipolargruppene vil det undersøkes hvorvidt trefaktormodellen trer frem gjennom testprestasjonene til det samlede utvalget. Ingen studier har tidligere studert denne problemstillingen med et tilsvarende sammensatt utvalg og det vil ut fra dette ikke være grunnlag for å fremsette en klar hypotese med hensyn til problemstilling 1.

## 2. Har BP I- og BP II-gruppen ulik grad av eksekutiv svekkelse?

Studier som har sammenliknet den eksekutive fungeringen hos BP I- og BP II-grupper har gjort motstridende funn (Torrent et al., 2006; Simonsen et al., 2008; Hsiao et al., 2009; Dittmann et al., 2008; Harkavy-Friedman et al., 2006; Summers et al., 2006).

Da det gjeldende utvalget også inngår i utvalget til Simonsen et al. (2008), kan det være rimelig å anta at resultatene i denne analysen vil stemme overens med resultatene disse forskerne fikk. Den foreliggende studien gjør imidlertid bruk av flere eksekutive tester og har et mindre utvalg enn Simonsen et al.. Dette kan føre til at det gjøres andre funn og det er derfor ikke grunnlag for å fremsette en klar hypotese med hensyn til problemstilling 2.

## 3. Er en eventuell eksekutiv svekkelse hos BP I- og BP II-gruppen knyttet til bestemte domener?

Det foreligger per i dag ingen studier som har undersøkt denne problemstillingen direkte. Flere studier har imidlertid sammenliknet BP I- og BP II-grupper på tester som ifølge Miyake et al. (2000b) og Latzman og Markon (2009) lader på en eller flere av funksjonene i Miyake et al. sin trefaktormodell. Oppsummert viser disse studiene blandede resultater med hensyn til svekkelser innen domenet inhibering hos de to gruppene. Mål som kan knyttes til oppmerksomhets-/oppgaveskift slo ikke ut for noen av gruppene i de to studiene hvor mål av dette domenet inngikk. Studien til Simonsen et al. (2008) viste at BP I-pasienter, men ikke BP II-pasienter viste redusert prestasjon på et mål av domenet oppdatering/monitorering. Da problemstillingen ikke er tidligere utforsket fremsettes ingen hypotese med hensyn til problemstilling 3.

## 2. METODE

### 2.1 Forsøkspersoner

Utvalget i denne studien består av 38 deltakere med DSM-IV-diagnosen BP I, 20 deltakere med BP II og 22 friske kontroller. Deltakeren inngår i et større utvalg som tidligere har blitt analysert og beskrevet ut fra ulike kognitive mål (Simonsen et al., 2008; 2009). De inngår alle i en stor pågående studie av psykotiske lidelser kalt Tematisk Område Psykose (TOP). Pasientgruppene ble rekruttert blant pasienter tilknyttet poliklinikker og døgnavdelinger i Oslo. Både inn- og utpasienter er med. Kontrollgruppen ble valgt tilfeldig ut fra nasjonale statistikker fra de samme geografiske områdene som pasientgruppene. Disse ble kontaktet i brevs form.

Eksklusjonskriterier for alle deltakerne var en historie med moderat/alvorlig hodeskade, nevrologisk lidelse, mental retardasjon (IQ under 70) og alder under 18 år eller over 60 år. Eksklusjonskriterier for deltakere i pasientgruppene var alvorlig pågående depresjon eller mani målt ved henholdsvis Inventory of Depressive Symptoms – Clinical rating (IDS-C) (Rush, Gullion, Basco, Jarret, & Travedi, 1996) og Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young, Biggs, Ziegler & Meyer, 1978). Eksklusjonskriterier for deltakere i kontrollgruppen var en historie med alvorlig psykisk lidelse (schizofreni, bipolar lidelse eller alvorlig depresjon) hos deltakeren selv eller i nær familie, historie med medisinske problemer som antas å påvirke hjernefunksjon (hypotyreose, ubehandlet hypertensjon og diabetes) og bruk av cannabis siste tre måneder. For å fange opp psykisk sykdom hos deltakerne i kontrollgruppen ble disse screenet med Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) (Spitzer et al., 1994).

TOP-studien er godkjent av den regionale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk og Datatilsynet. Alle deltakerne ga et skriftlig informert samtykke til sin deltakelse.

Sammenlikning av gruppene ut fra demografiske variabler er presentert i Tabell 2. De tre gruppene var ikke signifikant forskjellige med hensyn til kjønnsdistribusjon, alder ved testing eller varighet av utdanning. Gruppene var imidlertid forskjellige i forhold til nåværende IQ målt med Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (Wechsler, 2007). Gjennomsnittsskåren til gruppen med BP I-pasienter var signifikant dårligere enn skåren til kontrollgruppen. BP II-gruppen skilte seg ikke fra noen av de andre gruppene med hensyn til IQ.

Tabell 2. Gruppekarakteristikk

	<b>Bipolar I (n=38)</b>		<b>Bipolar II (n=20)</b>		<b>Friske kontroller (n=22)</b>		<b>x<sup>2</sup>/F/t/U</b>	<b>p</b>
	<b>Gj.s./ antall</b>	<b>SA/ %</b>	<b>Gj.s./ antall</b>	<b>SA/ %</b>	<b>Gj.s./ antall</b>	<b>SA/ %</b>		
<b>Demografiske karakteristikk</b>								
Kjønn, antall menn	17	44.7%	6	30.0%	11	50.0%	x <sup>2</sup> = 1.863	.394
Alder (år)	35.5	11.1	36.1	12.5	32.3	8.3	F = 0.804	.451
Utdannelse (år)	13.5	2.6	13.5	2.1	14,4	1.9	F = 1.180	.313
WASI (FIQ)	108.0	9.9	111.3	12.7	115.2	7.8	F = 3.530	.034 (BPI < kontroll)
<b>Symptomskalaer</b>								
IDS-C <sup>a</sup>	11.4	8.2	17.6	11.1			t = 2.184	.037
YMRS	3.5	4.1	3.8	3.9			t = 0.223	.824
PANNS	42.3	8.0	45.0	9.6			t = 1.104	.274
<b>Psykososial fungering</b>								
GAF-F	57.0	13.7	54.9	11.1			t = 0.591	.557
<b>Sykdomsforløp</b>								
Antall psykotiske episoder	1.8	2.5	0.2	0.4			U=137.5	<.001
Antall suicidforsøk	0.7	1.8	1.1	2.0			U=296.5	.176
Antall innleggelser	2.3	2.6	1.1	1.9			U=200.5	0.005

<sup>a</sup>En mangler i bipolar II gruppen

## **2.2 Kliniske mål**

Den kliniske kartleggingen ble utført av trente psykiatere og kliniske psykologer. Diagnose ble basert på Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID-I) (First, Spitzer, Gibbon & Williams, 1995) og tilgjengelige medisinske journaler. Nåværende depressive symptomer ble målt med IDS-C. Maniske symptomer ble målt med YMRS. Positive and Negative Symptom Scale (PANNS) (Kay, Fiszbein & Opel, 1987) ble brukt til å måle nåværende psykotiske symptomer. Psykososial fungering ble målt med Global Assessment of Functioning (GAF) (American Psychiatric Association, 2000). Antall psykotiske episoder, samt tidligere innleggelser og suicidforsøk, ble avledet fra kliniske intervju og medisinsk journal.

Sammenlikning av de to pasientgruppene med hensyn til overnevnte kliniske variabler er presentert i Tabell 2. Det var ingen forskjeller mellom gruppene når det gjaldt nåværende maniske symptomer (YMRS), nåværende psykotiske symptomer (PANNS), psykososial fungering (GAF-F), antall innleggelser eller antall suicidforsøk. BP II-gruppen hadde imidlertid signifikant større tilstedeværelse av depressive symptomer (IDS-C) enn BP I-gruppen. BP I-gruppen hadde på sin side signifikant høyere antall tidligere psykotiske episoder og sykehusinnleggelser enn BP II-gruppen.

## **2.3 Nevrokognitive tester**

De nevrokognitive testene ble administrert av erfarne kliniske psykologer. De eksekutive testene som benyttes i denne studien er valgt ut apriori med tanke på å belyse Miyake et al. (2000b) sin trefaktormodell for eksekutiv fungering. Av samme grunn er det kun lagt vekt på enkelte mål fra hver av testene.

### **2.3.1 The Delis-Kapland Executive Function System.**

D-KEFS består av ni tester som til sammen representerer et vidt mål av eksekutive funksjoner. Sammensetningen av D-KEFS testene tar ikke utgangspunkt i noen spesiell teori eller modell for eksekutiv fungering (Delis et al., 2005). Andre forfattere har imidlertid bidratt til en konseptualisering av testbatteriet. Latzman og Markon (2009) fant at Miyake et al. (2000b) sin trefaktormodell for eksekutiv fungering var den konseptualiseringen som best reflekterte hva testbatteriet måler.

Fire av testene som utgjør D-KEFS er benyttet i denne studien; Trail Making Test, Verbal Flyt, Color-Word Test og Sorting Test.

### ***Trail Making Test***

TMT består av fem betingelser. Det viktigste målet på eksekutiv funksjon kommer i betingelse nummer fire; nummer-/bokstavskift. Denne betingelsen likner den tradisjonelle TMT del B. Mens testdeltakerne skal trekke en strek mellom tall i betingelse to og mellom bokstaver i betingelse tre, må de i betingelse fire trekke en strek mellom tall og bokstaver. Primærmålet for denne oppgaven er tiden for fullførelsen av oppgaven (Delis et al., 2005). Ifølge Latzman og Markon (2009) lader nummer-/bokstavskift-betingelsen mest på komponenten inhibisjon med en faktorladning på .44.

### ***Verbal Flyt***

Verbal Flyt består av tre betingelser; fonemisk flyt, kategoriflyt og kategoriskift. I den siste betingelsen skal deltakerne på 60 sekunder si så mange ord de klarer ved å veksle mellom to kategorier. Dette skal gjøres slik at kategoriene representeres annenhver gang. Betingelsen gjennomføres to ganger med ulike kategorier. De primære målene fra Verbal Flyt er det totale antall korrekte responser innen hver av de tre betingelsene samt antall korrekte vekslinger i den tredje betingelsen (Delis et al., 2005). Betingelsene i Verbal Flyt lader i følge Latzman og Markon (2009) høyest på komponenten monitorering. I deres studie hadde målene knyttet til deloppgaven kategoriskift de høyeste faktorladningene. Antall korrekte responser ble funnet å ha en ladning på .90 og antall korrekte skift på .76.

### ***Color-Word Test***

De tre første betingelsene av Color-Word Test er basert på den tradisjonelle Stroop-oppgaven. I den første betingelsen navngir testdeltakerne ulike farger som vises i små felt. I den andre betingelsen skal de lese fargeord trykket i svart blekk. Disse betingelsene fungerer som baselinemål for resten av oppgaven. Den tredje betingelsen er en interferensoppgave. Deltakerne skal her navngi de fargene som inkongruente fargeord er trykket i. D-KEFS inneholder i tillegg en fjerde betingelse. Dette er en kombinert inhiberings- og skiftbetingelse. Deltakerne skal i denne betingelsen veksle mellom å navngi fargen på blekket og å lese de inkongruente ordene.

De viktigste primærmålene for Color-Word Test er tiden det tar for testdeltakerne å navngi fargene i betingelse tre og vekselvis navngi farger/lese ord i betingelse fire (Delis et al., 2005). Disse to betingelsene lader i følge Latzman og Markon (2009) mest på inhiberingskomponenten. De fant at inhiberingsbetingelsen hadde en faktorladning på .72, mens inhibering/skift-betingelsen hadde en faktorladning på .70.

### ***Sorting Test***

Sorting Test består av to betingelser: fri sortering og sorteringsgjenkjennelse. Ved fri sortering presenteres testdeltakerne for seks kort som fremviser både perseptuelle kjennetegn og trykte ord. De blir så bedt om å sortere kortene i to grupper à tre kort i henhold til så mange ulike konsepter som mulig. Deretter skal de redegjøre for hvilke konsepter de benytter seg av. De viktigste primærmålene for denne betingelsen er antall riktige sorteringer og antall riktige beskrivelser. Sistnevnte er et mål på forsøkspersonens evne til å beskrive de konseptene som vedkommende bruker. Det er mulig å oppnå fire beskrivningspoeng per sortering.

I sorteringsgjenkjennelsesbetingelsen deler testlederen kortene inn etter åtte ulike konsepter. Forsøkspersonenes oppgave er å identifisere og beskrive de konseptene som har blitt benyttet. Det viktigste primærmålet fra denne oppgaven er antall riktige beskrivelser. Dette er et mål på forsøkspersonenes evne til å beskrive de ulike konseptene som testlederen sorterer etter. Beskrivelsene gis mellom null og fire poeng for hver sortering (Delis et al., 2005). Målene fra Sorting Test lader i følge Latzman og Markon (2009) på komponenten konseptuell fleksibilitet. Antall riktige sorteringer og antall riktige beskrivelser i fri sorteringbetingelsen ble funnet å lade på denne komponenten med henholdsvis .95 og .96. Skåren for sorteringsgjenkjennelse ble funnet å ha en faktorladning på .58.

### **2.3.2 Wisconsin Card Sorting Test**

WCST består av fire stimuluskort som blir plassert foran forsøkspersonene. Hvert av kortene inneholder de tre stimuluskategoriene farge, geometrisk form og antall former. Det første kortet viser en rød triangel, det andre viser to grønne stjerner, det tredje viser tre gule kors og det fjerde viser fire blå sirkler. Forsøkspersonen gis to bunker med 64 responskort i hver. Disse kortene har liknende design som stimuluskortene. De blir så bedt om å matche hvert av kortene med et av stimuluskortene. Den eneste tilbakemeldingen forsøkspersonen får er ”riktig” og ”galt” ut fra om



plasseringen av kortet er i overensstemmelse med et bestemt sorteringsprinsipp.

Sorteringsprinsippene varierer mellom de tre stimuluskategoriene og skifter automatisk etter at forsøkspersonen har gjort ti riktige responser på rad. Prosedyren fortsetter til forsøkspersonen har oppnådd seks riktige sorteringskategorier eller har brukt opp bunkene med responskort. I den foreliggende studien ble det brukt en kortversjon av WCST som kun innebar bruk av den første responskortbunken med 64 kort. De viktigste målene fra WCST er perseverative responser/perseverative feil og antall oppnådde kategorier. En perseverativ respons forekommer når forsøkspersonen fortsetter å respondere til en uriktig stimuluskategori. Antall oppnådde kategorier tilsvarer antall serier med ti riktige responser (Kongs et al., 2000).

I følge Miyake et al. (2000b) kan antall perseverative responser ses som et mål på den eksekutive funksjonen oppmerksomhets-/oppgaveskift.

## **2.4 Statistiske analyser**

Alle analysene ble gjennomført med Predictive Analytics SoftWare Statistics (PASW for Windows, version 18, Chicago, IL: SPSS Inc). Variansanalyse (ANOVA) og chi-square analyse ble benyttet for å sammenlikne de tre gruppene med hensyn til demografiske variabler. t-test ble benyttet for sammenlikne BP I- og BP II-gruppen på symptomskalaer og mål for psykososial fungering, mens Mann-Whitney U test ble benyttet for å sammenlikne pasientgruppene i forhold til sykdomsvariabler. Det ble utført variansanalyse (ANOVA) for å sammenlikne gruppenes prestasjoner på de eksekutive testene. Effekstørrelser for hver av målene ble beregnet med partiell eta squared. Det ble foretatt en prinspal komponentanalyse med utgangspunkt i hele utvalget for å kartlegge den underliggende komponentstrukturen for de eksekutive testene. Det ble foretatt en ortogonal rotering (Varimax) av komponentene med eigenvalue over 1. For å undersøke om det var signifikante forskjeller mellom gruppene innen ulike domener ble det beregnet sumskårer for hver av komponentene basert på den roterte komponentstrukturen. Det ble så foretatt en variansanalyse (ANOVA) for hver av komponentene.

## 3. RESULTATER

### 3.1 Komponentanalyse

De eksekutive deltestene som inngikk i denne undersøkelsen ble gjenstand for en prinsipal komponentanalyse. Korrelasjonsmatrisen viste tilstedeværelsen av mange koeffisienter over .3. Kaiser-Meyer-Oklin verdien var på .644, og oversteg dermed den anbefalte verdien på .6 (Kaiser, 1974). Barlett sin test for sfæriskhet var statistisk signifikant ( $p < .001$ ) (Barlett, 1954). Dette tydet på at korrelasjonsmatrisen var egnet for en komponentanalyse. Komponentanalysen viste tilstedeværelsen av fire komponenter med eigenvalue over 1. Etter en undersøkelse av kurven ble det på bakgrunn av albuekriteriet besluttet å ta med alle fire komponentene i den videre analysen. Den uroterte løsningen viste at alle deltestene, med unntak av perseverative responser (WCST), ladet høyt ( $> .3$ ) på en felles g-faktor. For å få frem en mest mulig tolkbar løsning ble en ortogonal rotering av komponentene benyttet. Den roterte løsningen er presentert i Tabell 3. De roterte komponentene forklarte henholdsvis 27.3 %, 20.1 %, 18.9 % og 16.8 % av variansen. TMT (nummer-/bokstavskift) skilte seg ut ved å lade forholdsvis høyt på to ulike komponenter. Høye communality-verdier tydet på at samtlige oppgavevariabler ble godt ivaretatt av den roterte komponentstrukturen.

Tolkningen av den første, andre og fjerde komponenten overstemte i stor grad med de tre komponentene i studien til Latzman og Markon (2009). Den tredje komponenten syntes å gjenspeile Miyake et al. sitt foreslåtte domene oppmerksomhets-/oppgaveskift (Miyake et al., 2000b). På tvers av tidligere antakelser peker resultatene av komponentanalysen mot at det bør foretas et skille mellom domenene konseptuell fleksibilitet og oppmerksomhets-/oppgaveskift.

Tabell 3. Varimax rotasjon av en firefaktorsl sning for eksekutive deloppgaver (n=80)

	<b>Urotert</b>	<b>Rotert</b>				
	<b>F1</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>Communality h<sup>2</sup></b>
<b>Sorting Test</b>						
Fri sortering, beskrivelser	.849	<b>.956</b>				.957
<b>Sorting Test</b>						.945
Fri sortering, kategorier	.834	<b>.954</b>				
<b>Sorting Test</b>						
Sorteringsgjenkjennelse	.796	<b>.847</b>				.782
<b>Verbal Flyt</b>						
Kategoriskift (antall skift)	.564		<b>.957</b>			.948
<b>Verbal Flyt</b>						
Kategoriskift (antall responser)	.585		<b>.939</b>			.958
<b>WCST-64</b>						
Perseverative responser	-.172			<b>.865</b>		.786
<b>WCST-64</b>						
Antall kategorier	.311			<b>-.854</b>		.749
<b>Trail Making Test</b>						
Nummer- /bokstavskift	-.626			<b>.581</b>	.415	.628
<b>Color-Word Test</b>						
Inhibering/skift	-.489				<b>.865</b>	.791
<b>Color-Word Test</b>						
Inhibering	-.533				<b>.817</b>	.765
<b>Eigenvalue</b>		2.7	2.0	1.9	1.7	
<b>% forklart varians</b>		27.3	20.1	18.9	16.8	

Kun faktorladninger over .3 vises i den roterte løsningen.

### 3.2 Eksekutive tester

Resultatene for de tre gruppene på de eksekutive testene er presentert i Tabell 4. Det var ingen signifikante forskjeller mellom noen av gruppene med hensyn til perseverative responser og antall kategorier på WCST. På Sorting Test (D-KEFS) viste analysene signifikante forskjeller mellom gruppene på samtlige av de tre målene. Post hoc tester viste at begge bipolargruppene gjorde det signifikant dårligere enn kontrollgruppen med hensyn til fri sortering (kategorier). Bare BP I- gruppen viste dårligere prestasjoner på de to andre målene. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene på deltestene inhibering og inhibering/skift av Color-Word Test (D-KEFS). Det var heller ingen signifikant forskjell mellom gruppene på deltesten nummer-/bokstavskift av TMT (D-KEFS). Analysene viste signifikante forskjeller mellom gruppene på både kategoriskift (antall responser) og kategoriskift (antall skift) av Verbal Flyt-oppgaven (D-KEFS). Post hoc tester viste at BP I-gruppen gjorde det signifikant dårligere enn både BP II gruppen og kontrollgruppen på målet kategoriskift (antall skift). På målet kategoriskift (antall responser) gjorde BP I-gruppen det signifikant dårligere enn kontrollgruppen.

Det ble gjort en beregning av effekstørrelsene for målene med partiell eta squared. I følge Choen (1988) kan størrelsene for dette effektmålet tolkes som små ved .01, moderate ved .06 og store ved .14. TMT, nummer-/bokstav skift ( $\eta^2=0.008$ ), WCST, perseverative responser ( $\eta^2=.02$ ), WCST, antall kategorier ( $\eta^2=.02$ ), Color-Word, inhibering ( $\eta^2=.01$ ), og Color-Word, inhibering/skift ( $\eta^2=0.003$ ) viste små/moderate effekstørrelser. Sorting Test, kategorier ( $\eta^2=.19$ ), Sorting Test, beskrivelser ( $\eta^2=.096$ ), Verbal Flyt, antall skift ( $\eta^2=.15$ ), og Verbal Flyt, antall responser ( $\eta^2=.11$ ) viste moderate/store effekstørrelser.

Tabell 4. Resultat av eksekutive tester

	<b>Bipolar I</b>		<b>Bipolar II</b>		<b>Friske kontroller</b>		<b>ANOVA</b>		
	<b>(n=38)</b>		<b>(n=20)</b>		<b>(n=22)</b>				
	<b>Gj. snitt</b>	<b>SA</b>	<b>Gj. snitt</b>	<b>SA</b>	<b>Gj. snitt</b>	<b>SA</b>	<b>F (df 2,77)</b>	<b>p</b>	<b>Tukey</b>
<b>WCST<sup>a</sup></b>									
Perseverative responser	6.8	2.7	7.8	4.2	6.8	3.5	0.649	.778	
Antall kategorier	4.1	1.1	3.8	1.4	4.2	1.0	0.640	.621	
<b>Sorting Test (D-KEFS)</b>									
Fri sortering, kategorier	9.3	2.2	9.5	2.7	11.2	2.0	5.18	.011	BI, BII < kontroller
Fri sortering, beskrivelser	35.6	9.0	36.8	11.0	42.9	9.4	4.10	.032	BI < kontroller
Sorterings-gjenkjennelse <sup>b</sup>	36.3	10.3	38.8	10.5	43.8	8.8	3.90	.032	BI < kontroller
<b>Color-Word Test (D-KEFS)</b>									
Inhibering	53.9	9.8	56.1	12.4	53.5	9.1	0.393	.877	
Inhibering/skift	60.6	10.3	59.5	11.5	61.0	11.9	0.105	.927	
<b>Trail Making Test (D-KEFS)</b>									
Nummer-/bokstav-skift	84.0	24.9	87.4	41.0	80.3	20.8	0.321	.752	
<b>Verbal Flyt (D-KEFS)</b>									
Kategoriskift (antall responser)	12.9	2.7	14.3	2.6	14.8	2.1	4.60	.014	BPI < kontroller
Kategoriskift (antall skift)	11.2	2.9	13.3	2.7	13.7	2.5	6.85	.004	BPI < BP II, kontroller

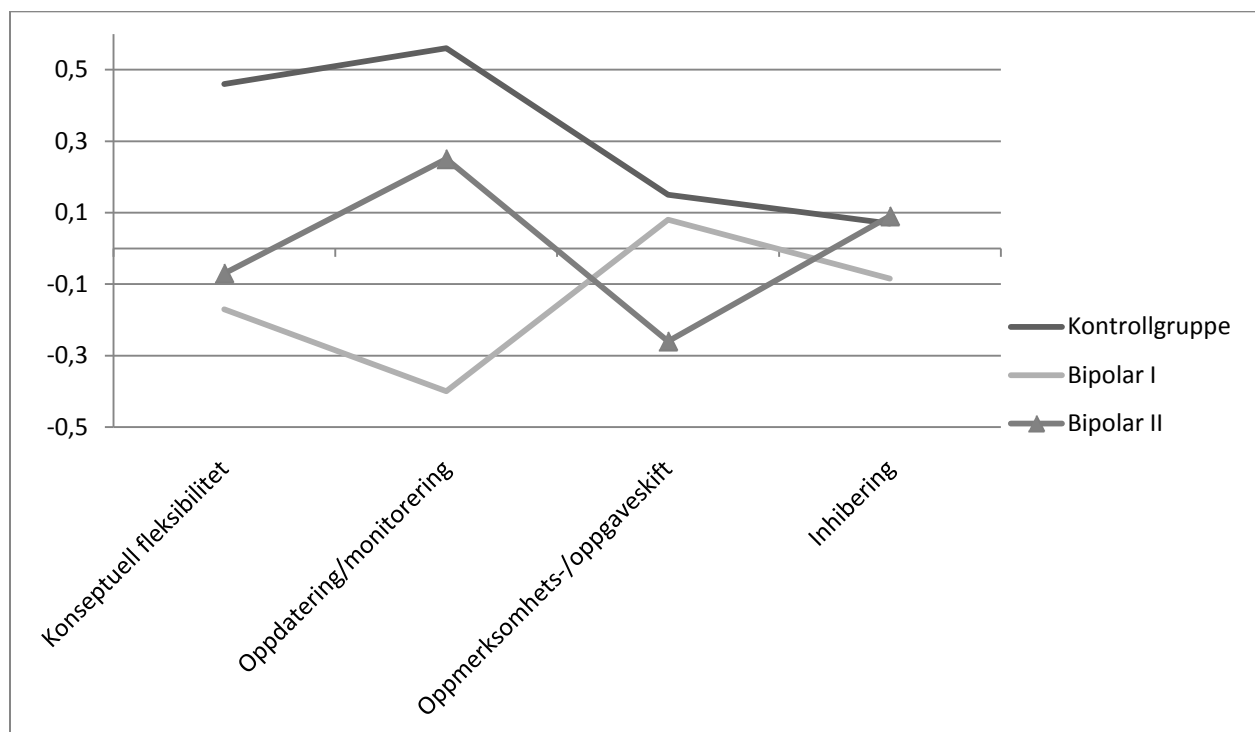
<sup>a</sup>Fem mangler i bipolar I gruppen (n=33), seks mangler i bipolar II gruppen (n=14) og fire mangler i kontrollgruppen (n=18)

<sup>b</sup>To mangler i bipolar I gruppen (n=36)

### 3.3 Sammenlikning av gruppene innen komponenter/domener

Den videre analysen tok hensyn til alle de fire komponentene fra den roterte løsningen av komponentanalysen. Figur 1 viser gruppenes testprestasjoner innen de ulike komponentene/domenene. For å undersøke om gruppenes prestasjoner innen enkeltdomener skilte seg signifikant fra hverandre ble det foretatt en variansanalyse (ANOVA) med hver av komponentene fra komponentanalysen. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene med hensyn til domenene konseptuell fleksibilitet [ $F(2,60)=2.046$ ,  $p=.138$ ], oppmerksomhets-/oppgaveskift: [ $F(2,60)=0.892$ ,  $p=.415$ ], eller inhibering: [ $F(2,60)=2.10$ ,  $p=.811$ ]. Analysen viste imidlertid at det forelå en signifikant forskjell mellom gruppene med hensyn til domenet oppdatering/monitorering [ $F(2,60)=6.195$ ,  $p=.0004$ ]. En post-hoc test viste at BP I-gruppen gjorde det signifikant dårligere enn kontrollgruppen innen dette domenet. Det forelå ingen signifikante forskjeller mellom bipolargruppene.

Figur 1. Gruppenes prestasjoner innen ulike komponenter/domener (oppgett i z-skårer)



## **4. DISKUSJON**

### **4.1 Hvilke domener måles av oppgavene?**

Studier tyder på at den modulære organiseringen av kognitive funksjoner er tilsvarende i friske og kliniske utvalg (Burdick & Goldberg, 2008). For å se hvilke domener som gjenspeiles i det samlede utvalget ble det foretatt en prinsipal komponentanalyse av de eksekutive testene. Den roterte løsningen gjenspeilet fire komponenter. Tre av disse komponentene overstemte i stor grad med de tre komponentene i Latzman og Markon (2009) sin komponentanalyse. Den fjerde komponenten synes å gjenspeile Miyake et al. sitt domene oppmerksomhets-/oppgaveskift (Miyake et al., 2000b).

Den første komponenten ble ankret av de tre målene fra Sorting Test. Disse målene er de samme som inngår i Latzman og Markon sin første komponent. Forfatterene kaller denne komponenten konseptuell fleksibilitet som de hevder er analog til Miyake et al. sitt domene oppmerksomhets-/oppgaveskift. Den andre komponenten ankres av de to målene fra Verbal Flyt-oppgaven. Også her samsvarer resultatet med studien til Latzman og Markon. Disse kaller komponenten for monitorering, en komponent som de hevder tilsvarer Miyake et al. sitt domene oppdatering/monitorering. Den fjerde komponenten ankres av de to målene fra Color-Word Test. Denne komponenten gjenspeiler Latzman og Markon sin komponent inhibering som forfatterne hevder tilsvarer Miyake et al. sitt domene med samme navn.

#### **4.1.1 WCST og Sorting Test**

Den tredje komponenten ble ankret av målene fra WCST. Få studier har sammenliknet prestasjoner på oppgavene Sorting Task og WCST. Et av de få studiene som har gjort dette konkluderte med at testene målte liknende prosesser (Parmenter et al., 2007). En kunne ut fra dette forvente at målene fra WCST ladet på den samme komponenten som Sorting Task. Komponentanalysen peker imidlertid i retning av at oppgavene måler noe ulike egenskaper.

Sorting Task måler evnen til å formulere, gjenkjenne og verbalisere 16 ulike konsepter hvorav enkelte er abstrakte. Et konsept utgjør riktig respons kun ved et tilfelle. Ved WCST må deltakerne finne ut hvilket av tre relativt enkle konsepter (farge, form eller antall) som utgjør riktig sorteringsregel. Et gitt konsept bestemmer målrespons i ti påfølgende sorteringer før

regelen endres. Beatty, Jovic, Monson og Katzung (1994) hevder at WCST på denne måten induserer et sterkere responssett enn hva tilfellet er ved Sorting Task. Konsekvensen er at det lettere gjøres perseverative feil på førstnevnte oppgave. Oppgavene synes ut fra dette å ha ulike tyngdepunkt. Formuleringen av de ulike konseptene utgjør den største utfordringen på Sorting Task. Konseptene som inngår i WCST er enklere og færre, men oppgaven krever desto mer av evnen til å løsrive seg fra tidligere konsepter. Denne ulikheten mellom oppgavene reflekteres ved at perseverative responser er et sekundærmål ved Sorting Task, mens de sammen med antall oppnådde kategorier er et hovedmål ved WCST. Ut fra ulikheten i oppgavene, og komponentanalysen i den foreliggende studien, kan det synes som om Latzman og Markon sin komponent konseptuell fleksibilitet ikke er i overensstemmelse med Miyake et al. sitt domene oppmerksomhets-/oppgaveskift.

#### **4.1.2 TMT**

Deloppgaven nummer-/bokstavskift på TMT ladet også mest på den tredje komponenten. Dette resultatet skiller seg fra komponentanalysen til Latzman og Markon der denne deloppgaven lader mest på komponenten inhibering. Teoretisk begrunnes dette med at oppgaven, i likhet med Color-Word Test, innebærer skifte mellom eksterne representasjoner (cues) som utløser automatiske responser. Disse responsene må inhiberes for å mestre oppgavene. Ved TMT-oppgaven må deltakerne inhibere responsen knyttet til å trekke en linje mellom tall slik at de mestrer å trekke en linje mellom tall og bokstaver. I Color-Word Test må deltakerne inhibere responsen knyttet til å lese ordet slik at de kan navngi fargen som det inkonguerente fargenavnet er trykket i (Latzman & Markon, 2009).

Deloppgaven nummer-/bokstavskift kan ses som analog til oppgaven TMT B (Delis et al., 2005). Studier som har diskutert konstruktvaliditeten til TMT B oppgaven har relatert den både til den opprinnelige Stroop-oppgaven (Arbuthnott & Frank, 2000) og antall perseverative responser på WCST (Kortte, Horner, & Windham, 2002). Moll, Oliviera-Souza, Moll, Bramati og Andreiuolo (2002) fant at TMT B oppgaven aktiverte dorsolaterale, mediale prefrontale og posterior parietale områder. Dette mønsteret er karakteristisk for Stroop-oppgaven. TMT B aktiverte imidlertid også inferior dorsolateral cortex som er blitt forbundet med perseverative responser.



Komponentanalysen peker mot at TMT nummer-/bokstavskift har mer til felles med antall perseverative responser på WCST enn med Color-Word Test. En mulig forklaring på dette er at både TMT og WCST krever at deltakerne er i stand til å skifte oppmerksomhet. Ved WCST må deltakerne skifte oppmerksomhet mellom ulike sorteringsregler. Ved TMT må deltakerne skifte oppmerksomhet mellom to typer stimuli (nummer og bokstaver). Ladningen på inhiberingskomponenten peker mot at skiftingen på TMT også i noen grad understøttes av evnen til inhibering, men det er evnen til selve oppmerksomhetsskiftet som i størst grad fanges opp av oppgaven.

#### **4.1.3 Oppsummering**

Oppsummert viser komponentanalysen at oppgavene i denne undersøkelsen lader på ulike komponenter. En måte å se disse komponentene på er at de representerer ulike domener for eksekutiv funksjon. To av komponentene synes å stemme godt overens med Latzman og Markon sin konseptualisering av domenene inhibering og oppdatering/monitorering. Når gjelder de to siste komponentene synes den ene å gjenspeile Latzman og Markon sin komponent mental fleksibilitet, mens den andre ligger tettere opp til Miyake et al. sitt domene oppmerksomhets-/oppgaveskift. Dette funnet står i kontrast til en tidligere antakelse om at disse konseptene er i overensstemmelse med hverandre (Latzman & Markon, 2009). Dersom flere av oppgavene fra Miyake et al. sin artikkel hadde blitt undersøkt, kan det tenkes at ytterligere forskjeller mellom trefaktormodellen til Miyake et al. og komponentene i Latzman og Markon sin studie hadde blitt funnet. Foreliggende studie gir imidlertid ikke noe grunnlag for en vurdering av dette.

## **4.2 Har BP I- og BP II-gruppen ulik grad av eksekutiv svekkelse?**

Resultatene fra de eksekutive testene peker mot at BP I-gruppen viste et bredere mønster av eksekutiv dysfunksjon enn BP II-gruppen. BP I-gruppen viste reduserte prestasjoner i forhold til kontrollgruppen på to av fem oppgaver (Sorting Test og Verbal Flyt) og fem av ti mål som inngikk i analysen. På målet kategoriskift (antall skift) viste BP I-gruppen også reduserte prestasjoner i forhold til BP II-gruppen. BP II-gruppen viste bare reduserte prestasjoner på målet fri sortering (kategorier) av Sorting Test, mens den viste intakt fungering på øvrige mål og oppgaver. Dette funnet samsvarer med enkelte tidligere studier (Torrent et al., 2006; Simonsen et al., 2008; Hsiao et al., 2009), men står i motsetning til andre (Harkavy-Friedman et al., 2006;

Summers et al., 2006; Dittmann et al., 2008). Utvalgene i to av studiene som fant at BP- II gruppen viste dårligere fungering enn BP I-gruppen har imidlertid blitt kritisert (Hsiao et al., 2009). I studien til Summers et al. (2006) hadde BP I- og BP II-gruppene gjennomsnittlig like mange sykehusinnleggelser. Da BP II-pasienter generelt har færre sykehusinnleggelser enn BP I-pasienter (Vieta et al., 1997), kan dette utvalget tenkes å bestå av særlig dårlig fungerende BP II-pasienter. Dette vil i så fall hemme generaliserbarheten til studien. Forsøkspersonene i Harkavy-Friedman et al. sin studie hadde alle en historie med selvmordsforsøk. Funnene fra denne undersøkelsen kan ikke uten videre generaliseres til pasienter uten selvmordsproblematikk (Hsiao et al., 2009).

Samlet peker gruppenes prestasjoner på de eksekutive testene i retning av at BP I-gruppen har større grad av eksekutiv svekkelse enn BP II-gruppen.

### **4.3 Er svekkelsene hos BP I- og BP II-gruppen knyttet til bestemte domener?**

Det finnes trekk ved studier av eksekutive funksjoner hos bipolare pasienter som kan peke i retning av at denne gruppen lider av domenespesifikke svekkelser. Enkeltstudier av pasienter i eutym tilstand har demonstrert at forsøkspersonene viser svekkelser på noen, men ikke alle, eksekutive oppgaver (Ferrier et al., 1999; Martinez-Aran et al., 2004). Selv om ulike metaanalyser har kommet frem til at personer med bipolar lidelse viser svekkelser på et bredt spekter av eksekutive tester, varierer effekstørrelsen på svekkelsene over ulike tester (Robinson et al., 2006; Kurz & Gerraty, 2009). Også studier som sammenlikner BP I- med BP II-pasienter viser et mønster der gruppene presterer ujevnt på tvers av eksekutive tester (Summers et al., 2006; Torrent et al., 2006; Simonsen et al., 2008). Slike funn reiser spørsmål om hvorvidt BP- I og BP II-pasientenes svekkelser kan knyttes til spesifikke domener.

#### **4.3.1 Konseptuell fleksibilitet**

I tråd med resultatet av komponentanalysen ble konseptuell fleksibilitet behandlet som et separat domene. I foreliggende studie gjorde BP I- og BP II-gruppen det dårligere enn kontrollgruppen med hensyn til fri sortering (kategorier). BP I-gruppen viste i tillegg signifikant redusert prestasjon i forhold til kontrollgruppen på målene fri sortering (beskrivelser) og

sorteringsgjenkjenning. Ingen studier har tidligere sammenliknet BP I- og BP II-grupper på Sorting Test.

#### **4.3.2 Oppmerksomhets-/oppgaveskift**

Ingen av bipolargruppene hadde signifikant flere perseverative responser på WCST i foreliggende studie. Resultatene er i samsvar med tidligere studier som har undersøkt BP I- og BP II-grupper med WCST og MCST (Torrent et al., 2006; Summers et al., 2006). Studier av sammensatte bipolargrupper har imidlertid vist at WCST gir moderate til store utslag på mål av effektstørrelse (Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007; Kurz & Gerraty, 2009).

#### **4.3.3 Oppdatering/monitorering**

I følge Latzman og Markon (2009) lader målene fra Verbal Flyt-oppgaven på domenet monitorering som anses som analogt til domenet oppdatering/monitorering. I denne undersøkelsen viste BP I-gruppen, men ikke BP II-gruppen, reduserte prestasjoner på målene knyttet til oppgaven. Dette er i samsvar med Simonsen et al. (2008) sitt funn om at BP I-pasienter viste reduserte prestasjoner på målet kategoriskift (antall responser).

#### **4.3.4 Inhibering**

Ut fra komponentanalysen ble de to deloppgavene av Color-Word Task ansett som de primære målene på domenet inhibering i denne studien. Ingen av bipolargruppene viste reduserte prestasjoner på noen av disse. I forhold til deloppgaven inhibering er dette funnet i uoverensstemmelse med tidligere undersøkelser (Summers et al., 2006; Torrent et al., 2006; Simonsen et al., 2008). Resultatet er derimot i samsvar med den eneste studien som tidligere har undersøkt gruppene i forhold til deloppgaven inhibering/skift (Simonsen et al., 2008).

#### **4.3.5 Variansanalyse med domenevariablene**

Oppsummert viser funnene at BP I- og BP II-gruppene presterte dårligere enn kontrollgruppen på mål knyttet til noen, men ikke alle, de foreslåtte domeneene. For å undersøke om dette mønsteret kunne forklares av domenespesifikk eksekutiv svikt hos noen av gruppene, ble det foretatt variansanalyser (ANOVA) med de fire komponentene fra komponentanalysen. Analysen viste at BP I-gruppen skilte seg signifikant fra kontrollgruppen med hensyn til domenet

oppdatering/monitorering. Det var ingen signifikante gruppeforskjeller innen noen av de andre domeneene.

Da BP I-gruppen presterte signifikant dårligere enn kontrollgruppen på målene som ankret komponenten konseptuell fleksibilitet, skulle det kunne forventes et signifikant utslag også for dette domenet. En mulig forklaring på de motstridende resultatene kan ligge i at bare de deltakerne som hadde fullført alle testene ble tatt med i komponentvariablene. Flere deltakere fullførte Sorting Test (n=78/80) enn det komplette testbatteriet (n=63), og forskjellig størrelse på utvalgene i de ulike analysene kan dermed ha spilt en rolle.

Et signifikant utslag for domenet konseptuell fleksibilitet kunne i noen grad også forventes for BP II-gruppen, da denne gruppen presterte signifikant dårligere enn kontrollgruppen på målet fri sortering (kategorier) av Sorting Test. Både eksekutive oppgaver og eksekutive domener overlapper imidlertid med hverandre, og prestasjonen på en test kan delvis tilskrives en underliggende generell eksekutiv faktor som understøtter prestasjonen på flere tester (Miyake et al., 2000b; Latzman & Markon, 2009). Ut fra dette kan BP II-gruppens reduserte prestasjon på fri sortering (kategorier) være et resultat av dette målet sin sensitivitet for en underliggende fellesvariabel. Prestasjonen er dermed ikke nødvendigvis et tegn på en domenespesifikk svikt hos gruppen.

Oppsummert kan resultatet fra variansanalysen av domenevariablene tyde på at domenet oppdatering/monitorering utgjorde en domenespesifikk eksekutiv svekkelse hos BP I-gruppen i dette utvalget. BP II-gruppen viste ingen slik domenespesifikk svekkelse.

#### **4.4 Hensynet til kliniske og demografiske variabler**

Det ble ikke kontrollert for noen tredjevariabler i analysen av de eksekutive testene. En viktig grunn til dette var at de gruppeforskjellene som forelå ble ansett for å være uttrykk for karakteristiske trekk ved de to diagnosegruppene. I følge Miller og Chapman (2001) vil det å kontrollere for slike variabler kunne forskyve selve gruppevariabelen på en måte som gjør den mindre representativ. Tabell 1 viser at BP II-gruppen hadde signifikant større tilstedeværelse av depressive symptomer målt ved IDS-C enn BP I-gruppen. BP II er imidlertid forbundet med flere depressive episoder (Mantere et al., 2008) enn BP I. Ulik grad av tilstedeværelse av slike symptomer kan dermed ses som en iboende forskjell mellom gruppene. Tabell 1 viser videre at BP I-gruppen hadde høyere antall tidligere psykotiske episoder og sykehusinnleggelser enn BP

II-gruppen. Mens psykotiske symptomer kun kan være tilstede i depressive episoder ved BP II, kan disse fremkomme både ved depresjon og mani ved BP I (American Psychiatric Association, 2000). Joyce (1985) fant at sykehusinnleggelser blant et utvalg pasienter med bipolar lidelse hovedsakelig var et resultat av maniske episoder. Ut fra dette kan høyere antall psykotiske episoder og sykehusinnleggelser sies å være et mer karakteristisk trekk ved BP I-pasienter enn ved BP II-pasienter. Tabell 1 viser også at BP I-gruppen skåret signifikant dårligere enn kontrollgruppen på nåværende intelligens målt ved WASI. Reduserte skårer på mål av nåværende intelligens hos bipolarpasienter er satt i sammenheng til tidligere psykosehistorie (Daban et al., 2006; Touloupoulou, Quraishi, McDonald, & Murray, 2006). I tråd med et syn på at psykoseproblematikk karakteriserer BP I-pasienter fremfor BP II-pasienter, ble redusert intelligensskåre ansett for å være en karakteristikk ved BP I-gruppen i den foreliggende studien.

Enkelte studier har funnet at pågående antipsykotisk medisinering er forbundet med nedsatt eksekutiv fungering (Zubieta et al., 2001; Frangou et al., 2005). Denne studien inneholder ingen data for tidligere eller pågående medikasjon av pasientene. En effekt av medisinbruk på testprestasjonene til deltakerne i den aktuelle studien kan dermed ikke utelukkes.

## **4.5 Begrensninger ved studien**

En begrensning ved denne studien er størrelsen på utvalgene. Særlig består BP II-gruppen (n=20) og kontrollgruppen (n=22) av få deltakere. Det er derfor nødvendig å ta høyde for at resultatene kunne ha blitt annerledes dersom disse gruppene hadde vært større. En sammenligning med studien til Simonsen et al. (2008) demonstrer dette. Forsøkspersonene i denne studien inngår også i studien til Simonsen et al., men sistnevnte har en utvidet BP II-gruppe (n=31) og en langt større kontrollgruppe (n=124). Selv om studiene samsvarer med hensyn til resultatet av målet kategoriskift (antall responser) av Verbal Flyt og inhibering/skift av Color-Word Test, fører det økte utvalget til endrede resultater på deloppgaven inhibering av sistnevnte oppgave.

En annen begrensning knyttet til denne studien er at pasientutvalgene er sammensatt av både inn- og utpasienter. Selv om pågående alvorlig depresjon og mani var eksklusjonskriterier for deltakerne i bipolargruppene, ble pasienter med mildere affektive symptomer inkludert. Det er funnet at pågående affektive symptomer påvirker eksekutiv fungering (Martinez-Aran et al., 2002). En slik differensiering av pasienter med og uten affektive symptomer kunne ut fra dette

gitt et mer nyansert bilde av pasientgruppene. En differensiering er særlig interessant med hensyn til at tilstedeværelsen av eksekutive svekkelser hos eutyme pasienter er et argument for at disse svekkelsene kan ses som endofenotyper ved bipolar lidelse (Glahn et al., 2008).

En tredje begrensning ligger i at studien ikke inneholder noen data for pågående antipsykotisk medisinering. Enkelte studier har funnet at pågående antipsykotisk medisinering er forbudt med nedsatt eksekutiv fungering (Zubieta et al., 2001; Frangou et al., 2005). Ved å kontrollere for eventuell medisinbruk kunne denne faktoren blitt avskrevet som årsak til gruppeforskjellene på de eksekutive testene.

## **4.6 Oppsummering og implikasjoner**

Oppsummert viser resultatene at BP I-gruppen har større grad av eksekutiv svikt enn BP II-gruppen. Dette kommer frem ved at førstnevnte gruppe fremviser reduserte prestasjoner på flere mål av eksekutiv fungering enn BP II-gruppen. Sorting Test synes å være den mest sensitive testen for eksekutive vansker hos bipolare pasienter, da denne testen var den eneste som ga utslag for begge bipolargruppene.

Nyere teori omkring eksekutiv fungering hevder at eksekutive funksjoner kan deles inn i relaterte, men differensierbare domener. Svekkelsen hos BP I-pasientene syntes særlig å være knyttet opp til domenet oppdatering/monitorering. Dette domenet er i følge Miyake et al. (2000b) nødvendig for aktiv manipulasjon av relevant informasjon i arbeidsminnet.

Eksekutive fungering er foreslått som markør for å skille de to diagnosegruppene klinisk (Vieta & Phillips, 2007). Eksekutive endofenotyper kan også bidra til å kartlegge det genetiske grunnlaget for de to lidelsene (Glahn et al., 2008). Ut fra et syn på differensierte eksekutive funksjoner bør videre undersøkelser sammenlikne bipolargruppene innen spesifikke domener. Denne studien peker mot at domenet oppdatering/monitorering vil danne et særlig godt utgangspunkt for å sammenlikne grupper av BP I- og BP II-pasienter.

# REFERANSELISTE

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andersson, S., Barder, H. E., Hellvin, T., Løvdahl, H., & Malt, U. F. (2008). Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. *Bipolar Disorders*, 10, 888–899.
- Angst, J. (1998). The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *Journal of Affective Disorders*, 50, 143–151.
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D., & Rössler, W. (2003). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*, 73, 133–146.
- Arbutthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail Making Test, Part B as a measure of executive control: Validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22 (4), 518-528.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38, 771–785.
- Baddeley, A., & Wilson, B. (1988). Frontal Amnesia and the Dysexecutive Syndrome. *Brain and Cognition*, 7, 212-230.
- Bartlett, M. S. (1954). A note on the multiplying factors for various chi square approximations. *Journal of the Royal Statistical Society*, 16, 296-298.
- Beatty, W. W., Jovic, Z., Monson, N., & Katzung, V. M. (1994). Problem solving by schizophrenic and schizoaffective patients on the Wisconsin and California Card Sorting Test. *Neuropsychology*, 8 (1), 49-54.
- Burdick, K. E., & Goldberg, J. F. (2008). Overview and introduction. Dimensions of cognition and measures of cognitive function. I J. F. Goldberg & K. E. Burdick (Red.), *Cognitive dysfunction in bipolar disorder: A guide for clinicians* (s. 1-22). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Cassidy, F., Ahearn, A. P., & Carroll, B. J. (2001). Substance abuse in bipolar disorder.

- Bipolar Disorders*, 3, 181–188.
- Choen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Choen, J. (1992). Statistical power analysis. *Current Directions in Psychological Science*, 1 (3), 98-101.
- Clark, L., Phil, D., & Goodwin., M. D. (2008). Attentional and executive functioning. I J. F. Goldberg & K. E. Burdick (Red.), *Cognitive dysfunction in bipolar disorder: A guide for clinicians* (s. 23-49). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Daban, C., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Balanca-Martinez, V., Salazar-Fraile, J., Sleva-Vera, G., & Vieta, E. (2006). Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 75, 72–84.
- Dalton, E. J., Cate-Carter, T. D., Mundo, E., Parikh S. V., & Kennedy, J. L. (2003). Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disorders*, 5, 58–61.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2005). *Delis – Kaplan Executive Function System (D-KEFS) Norwegian Manual*. Stockholm: Pearson Assessment.
- Dittmann, S., Hennig-Fast, K., Gerber, S., Seemüller, F., Riedel, M., Severus, W. E., Langosch, J., Engel, R. R., Möller, H. J., & Grunze, H. C. (2008). Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disorders*, 10, 877-887.
- Duncan, J., Johnson, R., Swales, & M., Freer, C. (1997). Frontal lobe deficits after head injury: Unity and diversity of function. *Cognitive Neuropsychology*, 14 (5), 713–741.
- El-Badri, S., Ashton, C., Moore, P., Marsh, V., & Ferrier, I. (2001). Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorder*, 3, 79–87.
- Ferrier, I. N., & Thompson, J. M. (2002). Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *British Journal of Psychiatry*, 180, 293–295.
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 175, 246–251.
- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1995). *Structured Clinical*



- Interview for DSM-IV Axis I Disorders: Patient Edition (SCID-P). Version 2.* New York, NY: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research.
- Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulis, M., Landau, S., & Goldstein, L. H. (2005). The Maudsley bipolar disorder project: Executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biological Psychiatry*, 58, 859–864.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2002). *Cognitive neuroscience. The biology of the mind*. Second edition. New York, NY: W.W Norton company.
- Gearon J. S., & Bellack A. S. (2000) Bipolar disorder. I *Encyclopedia of psychology* (Vol 1. s. 427-429). Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Glahn, D. C., Burdick, K. E., & Bearden, C. E. (2008). The endophenotype concept: Examples from neuropsychological and neuroimaging of bipolar disorder. I J. F. Goldberg & K. E. Burdick (Red.), *Cognitive dysfunction in bipolar disorder* (s. 69-89). Arlington, VA: American psychiatric publishing.
- Glahn, D. C., Bearden, C. E., Barguil, M., Barrett, J., Reichenberg, A., Bowden, C. L., Soares, J. C., & Velligan, D. I. (2007). The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 62, 910-916.
- Gruber, S. A., Rosso, I. M., & Yurgelun-Todd, D. (2008). Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 105, 253–260.
- Harkavy-Friedman, J. M., Keilp, J. G., Grunebaum, M. F., Sher, L. Printz, D., Burke, A. K., Mann, J. J., & Oquendo, M. (2006). Are BP I and BP II suicide attempters distinct neuropsychologically? *Journal of Affective Disorders*, 94, 255-259.
- Heun, R., & Maier, W. (1993). The distinction of bipolar II disorder from bipolar I and recurrent unipolar depression: results of a controlled family study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87, 279-284.
- Heyder, K., Suchan, B., & Daum, I., (2004). Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychologica*, 115, 271–289
- Himmelhoch, J. M. (1998). Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: data, theory and clinical issues. *Journal of Affective Disorders*, 50, 203–213.
- Hsiao, Y. L., Wu, Y. S., Wu, J. Y. W., Hsu, M. H., Chen, H. C., Lee, S. Y., Lee, I. H., Yeh, T.

- I., Yang, Y. K., Ko, H. C., & Lu, R. B. (2009). Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disorders*, 11, 547-554.
- Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). The architecture of working memory. I M. D. Rugg (Red.), *Cognitive neuroscience* (s. 243–276). Cambridge, MA: MIT Press.
- Joyce, P. R. (1985). Illness behaviour and rehospitalization in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine*, 15, 521-525.
- Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders*, 73, 123–131.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., Coryell, W., Maser, J. D. & Keller, M. B. (2005). Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1322-1330.
- Kaiser, H. (1974). An index of factorial simplicity. *Psychometrika*, 39, 31-36.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kongs, S. K., Thompson, L. L., Iverson, G. L., & Heaton, R. K. (2000). *WCST-64: Wisconsin Card Sorting Test — 64 card version. Professional manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Kortte, K. B., Horner, M. D., & Windham, W. K. (2002). The Trail Making Test, Part B: Cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, 9 (2), 106-109.
- Kramer, J. H., Reed, B. R., Mungas, D., Weiner, M. W., & Chui, H. C. (2002). Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72, 217–220.
- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 23, 551–562.
- Latzman, R. D., & Markon, K. E. (2009). The factor structure and age-related factorial invariance of the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS). *Assessment OnlineFirst*, 1-13. doi:10.1177/1073191109356254
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment*.

- New York; NY: Oxford university press.
- Mantere, O., Suominen, K., Valtonen, H. M., Arvilommi, P., Leppämäki, S., Melartina, T., & Isometsä, E. (2008). Differences in outcome of DSM-IV bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders, 10*, 413–425.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Torrent, C., Goikolea, J. M., Corbella, J., Sánchez-Moreno, J., & Salamero, M. (2002). Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology, 46*, 16–21.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J. M., Comes, M., & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry, 161* (2), 262-270.
- McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Suppes, T., Keck, Jr P. E., Frye, M. A., Denicoff, K. D., Nolen, W. A., Kupka, R. W., Leverich, G. S., Rochussen, J. R., Rush, A. J., & Post, R. M. (2001). Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry, 158* (3), 420-426.
- Miller, G. A., & Chapman, J. P. (2001). Misunderstanding Analysis of Covariance. *Journal of Abnormal Psychology, 110* (1), 40-48.
- Miyake, A., Emerson, M. J., & Friedman, N. P. (2000a) Assessment of executive functions in clinical settings: Problems and recommendations. *Seminars in Speech and Language, 21* (2), 169-183.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. (2000b). The unity and diversity of executive function and their contributions to complex ‘frontal lobe’ tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*, 49-100.
- Moll, J., Oliveira-Souza, R. D., Moll, F. T., Bramati, I. E., & Andreiuolo, P. A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting. An fMRI study of the Trail Making Test. *Arquivos Neuropsiquiatria, 60*, (4), 900-905.
- Morgan, V. A., Mitchell, P. B., & Jablensky, A. V. (2005). The epidemiology of bipolar

- disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disorders*, 7, 326–337.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (2000). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. I M. S. Gazzaniga (Red.), *Cognitive Neuroscience: A Reader*. Malden, MA: Blackwell.
- Parmenter, B. A., Zivadinov, R., Kerenyi, L., Gavett, R., Weinstock-Guttman, B., Dwyer, M. G., Garg, N., Munschauer, F. & Benedict, R. H. B. (2007). Validity of the Wisconsin Card Sorting and Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) Sorting Tests in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (2), 215-223.
- Pini, S., de Queiroz, V., Pagnin, D., Pezawas, L., Angst, J., Cassano, G. B., & Wittchen, H. U. (2005). Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European Neuropsychopharmacology* 15, 425-434.
- Posner, M. I., & Raichle, M. E. (1994). *Images of mind*. New-York, NY: Scientific American Library.
- Rabin, L. A., Barr, W. B., & Burton, L. A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 33–65.
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93, 105–115.
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., LaFrance jr., W. C., & Coffey, E. (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14 (4), 377-405.
- Rush, A. J., Gullion, C. M., Basco, M. R., Jarrett, R. B. & Trivedi, M. H. (1996). The inventory of depressive symptomatology (ids): psychometric properties. *Psychological Medicine*, 26, 477-486.
- Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2005). Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: A critical opinion. *Bipolar Disorders*, 7, 216-235.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A, Færden, A.,

- Jónsdóttir, H., Ringen, P. A., Opjordsmoen, S., Melle, I., Friis, A., & Andreassen O. A. (2009). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia Bulletin*, 35.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Hansen, C. F., Jónsdóttir, H., Ringen, P. A., Opjordsmoen, S., Friis, A., & Andreassen, O. A. (2008). Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: Differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disorders*, 10, 245-255.
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Kroenke, K., Linzer, M., de Gruy III, F. V., Hahn, S. R., Brody, D., & Johnson, J.G. (1994). Utility of a new procedure for 83 diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000-study. *The Journal of the American Medical Association*, 272, 1749-1756.
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Sax, K. W., Zimmerman, M. E., Shear, P. K., Hawkins, J. M., & Larson, E. R. (1999). Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 254-260.
- Strakowski, S. M., Keck, P. E., McElroy, S. L., West, S. A., Sax, K. W., Hawkins, J. M., Kmetz, G. F., Upadhyaya, V. H., Tugrul, K. C., & Bourne, M. L. (1998). Twelve-Month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 55, 49–55.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary*. New-York, NY: Oxford university press.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662. Nedlastet fra <http://psychclassics.yorku.ca/Stroop/>
- Summers, M., Papadopoulou, K., Bruno, S., Cipilotti, L., & Ron, M. A. (2006). Bipolar I and bipolar II disorder: Cognition and emotion processing. *Psychological Medicine*, 36, 1799-1809.
- Thompson, J. M., Gallagher, P., Hughes, J. H., Watson, S., Gray, J. M., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 186, 32–40.
- Thompson, J. M., Gray, J. M., Crawford, J. R., Huges, J. H., Young, A. H., & Ferrier I. N. (2009). Differential deficit in executive control in euthymic bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 118, 146–160.

- Torrent, C., Martinez-Aran, A., Daban, C., Sanchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J. M., Salamero, M., & Vieta, E. (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *British Journal of Psychiatry*, 189, 254-259.
- Toulopoulou, T., Quraishi, S., McDonald, C., & Murray, R. M. (2006). The Maudsley Family Study: Premorbid and current general intellectual function levels in familial bipolar I disorder and schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 243–259.
- Van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C., Wilkins, J., & Dixon, W. (1998). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 55, 41-46.
- Varga, M., Magnusson, A., Flekkøy, K., Rønneberg, U., & Opjordsmoen, S. (2006). Insight, symptoms and neurocognition in bipolar I patients. *Journal of Affective Disorders*, 91, 1-9.
- Vieta, E., Gasto, C., Otero, A., Nieto, E., & Vellejo, J., (1997). Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 38 (2), 98-101.
- Vieta, E., & Phillips, M. L. (2007). Deconstructing bipolar disorder: A critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophrenia Bulletin*, 33 (4), 886–892.
- Vieta, E., & Suppes, T. (2008). Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disorders*, 10, 163-178.
- Wechsler, D. (2007). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). Norwegian manual supplement*. Stockholm: Pearson Assessment.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E. & Meyer, D. A. (1978). Rating scale for mania – reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133, 429-435.
- Zubieta, J. K., Huguelet, P., O'Neil, R. L., & Giordani, B. J. (2001). Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Research*, 102, 9–20.







